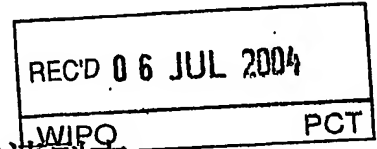


证 明



本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 24. 月 2003(24.04.03)

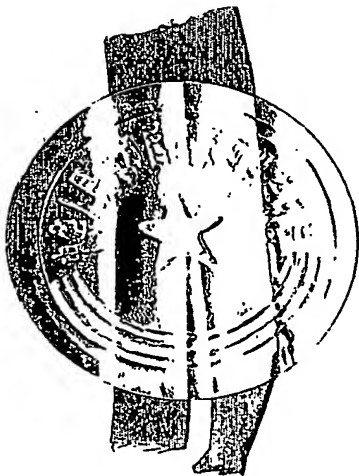
申 请 号： PCT/CN03/00299

申 请 类 别： 发明专利

发 明 创 造 名 称： 用于治疗 and 缓解免疫疾病的新型药物组合物

发明人或设计人： 肖兴仁

申 请 人： 肖兴仁



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国

国家知识产权局局长

王景川

2004 年 06 月 08 日

PCT

请求书

下列签字人请求按照

专利合作条约的规定处理本国际申请

由受理局填写

国际申请号 PCT/CN 03/00299

国际申请日 24. 4月 2003 (24. 04. 03)

受理局名称和 PCT 国际申请 International Application

申请人或代理人的档案号
(如果有) (限12个字符内) IEC030011PCT

第 I 栏 发明名称 用于治疗 and 缓解免疫疾病的新药物组合物

第 II 栏 申请人 ☒ 该人也是发明人

姓名(或名称)和地址:(姓在前,名在后;法人应填写正式全称。地址应包括邮政编码和国家。如果下面未指明居所,则本栏中指明地址的所属国为申请人的居所(即,国家名称))

肖兴仁
SHIAO, SHIN-JEN Shin-Jen中国台湾新竹市建中路98号4F-6 (300)
4F-6, NO.98, JIANZHONG ROAD, HSINCHU 300,
TAIWAN, CHINA

电话号码

传真号码

电传号码

申请人在该局的注册号:

国籍(国家名称) CN

居所(国家名称) CN

该人是对下列

国家的申请人: ☒ 所有指定国 ☐ 除美国以外的指定国 ☐ 美国 ☐ 补充栏中注明的国家

第 III 栏 其他申请人和/或(其他)发明人

姓名(或名称)和地址:(姓在前,名在后;法人应填写正式全称。地址应包括邮政编码和国家。如果下面未指明居所,则本栏中指明地址的所属国为申请人的居所(即,国家名称))

该人是:

☐ 申请人☐ 申请人和发明人☐ 发明人(如果选择此方格不必填写以下诸项。)

申请人在该局的注册号:

国籍(国家名称)

居所(国家名称)

该人是对下列

国家的申请人: ☐ 所有指定国 ☐ 除美国以外的指定国 ☐ 美国 ☐ 补充栏中注明的国家☐ 其余申请人和/或发明人注明在续页中。

第 IV 栏 代理人或共同代表: 或通信地址

下列人员被委托/已经被委托作为申请人向主管国际单位办理事务的: ☒ 代理人 ☐ 共同代表

姓名(或名称)和地址:(姓在前,名在后;法人应填写正式全称。地址应包括邮政编码和国名。)

中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层(100037)
8th Floor, Vantone New World Plaza, 2 Fuchengmenwai Street, Beijing 100037, CHINA

电话号码 861066412345

传真号码 861066415678

电传号码

申请人在该局的注册号: 11038

☐ 通信地址: 如果未委托/未委托过代理人或共同代表,并把上栏中的地址作为通信的专门地址,在此方格作出标记。

栏 国家的指定

在相应的方格中作出标记, 至少选择一项

根据细则4.9(a)规定指定下列国家或地区:

地区专利

- ☒ AP ARIPO专利: GH加纳, GM冈比亚, KE肯尼亚, LS莱索托, MW马拉维, MZ莫桑比克, SD苏丹, SL塞拉利昂, SZ斯威士兰, TZ坦桑尼亚联合共和国, UG乌干达, ZM赞比亚, ZW津巴布韦, 以及任何同时是哈拉雷协定缔约国和PCT缔约国的国家 (如果要求得到其他的保护或待遇, 请在虚线上注明)
- ☒ EA 欧亚专利: AM亚美尼亚, AZ阿塞拜疆, BY白俄罗斯, KG吉尔吉斯斯坦, KZ哈萨克斯坦, MD摩尔多瓦共和国, RU俄罗斯联邦, TJ塔吉克斯坦, TM土库曼斯坦, 以及任何同时是欧亚专利公约缔约国和PCT缔约国的国家
- ☒ EP 欧洲专利: AT奥地利, BE比利时, BG保加利亚, CH和LI瑞士和列支敦士登, CY塞浦路斯, CZ捷克共和国, DE德国, DK丹麦, EE爱沙尼亚, ES西班牙, FI芬兰, FR法国, GB英国, GR希腊, IE爱尔兰, IT意大利, LU卢森堡, MC摩纳哥, NL荷兰, PT葡萄牙, SE瑞典, SI斯洛文尼亚, SK斯洛伐克, TR土耳其, 以及任何同时是欧洲专利公约缔约国和PCT缔约国的国家
- ☒ OA OAPI专利: BF布基纳法索, BJ贝宁, CF中非共和国, CG刚果, CI科特迪瓦, CM喀麦隆, GA加蓬, GN几内亚, GQ赤道几内亚, GW几内亚比绍, ML马里, MR毛里塔尼亚, NE尼日尔, SN塞内加尔, TD乍得, TG多哥, 以及任何同时是非洲知识产权组织缔约国和PCT缔约国的国家 (如果要求得到其他保护或待遇, 请在虚线上注明)

国家专利 (如果要求得到其他保护或待遇, 请在虚线上注明)

- | | | |
|---|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE 阿拉伯联合酋长国..... | <input checked="" type="checkbox"/> GE 格鲁吉亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> NZ 新西兰..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG 安提瓜和巴布达 | <input checked="" type="checkbox"/> GH 加纳..... | <input checked="" type="checkbox"/> OM 阿曼 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL 阿尔巴尼亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> GM 冈比亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> PH 菲律宾..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM 亚美尼亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> HR 克罗地亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> PL 波兰..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT 奥地利..... | <input checked="" type="checkbox"/> HU 匈牙利..... | <input checked="" type="checkbox"/> PT 葡萄牙..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU 澳大利亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> ID 印度尼西亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> RO 罗马尼亚..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ 阿塞拜疆..... | <input checked="" type="checkbox"/> IL 以色列..... | <input checked="" type="checkbox"/> RU 俄罗斯联邦..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA 波斯尼亚和黑塞哥维那.... | <input checked="" type="checkbox"/> IN 印度..... | <input checked="" type="checkbox"/> SC 赛舌尔 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB 巴巴多斯 | <input checked="" type="checkbox"/> IS 冰岛..... | <input checked="" type="checkbox"/> SD 苏丹..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG 保加利亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> JP 日本..... | <input checked="" type="checkbox"/> SE 瑞典..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR 巴西..... | <input checked="" type="checkbox"/> KE 肯尼亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> SG 新加坡..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY 白俄罗斯..... | <input checked="" type="checkbox"/> KG 吉尔吉斯斯坦..... | <input checked="" type="checkbox"/> SK 斯洛伐克..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ 伯利兹..... | <input checked="" type="checkbox"/> KP 朝鲜民主主义人民共和国 | <input checked="" type="checkbox"/> SL 塞拉利昂..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA 加拿大..... | <input checked="" type="checkbox"/> KR 韩国..... | <input checked="" type="checkbox"/> TJ 塔吉克斯坦..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH和LI 瑞士和列支敦士登 | <input checked="" type="checkbox"/> KZ 哈萨克斯坦..... | <input checked="" type="checkbox"/> TM 土库曼斯坦..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN 中国..... | <input checked="" type="checkbox"/> LC 圣卢西亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> TN 突尼斯..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> CO 哥伦比亚 | <input checked="" type="checkbox"/> LK 斯里兰卡..... | <input checked="" type="checkbox"/> TR 土耳其..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR 哥斯达黎加..... | <input checked="" type="checkbox"/> LR 利比里亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> TT 特立尼达和多巴哥 |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU 古巴..... | <input checked="" type="checkbox"/> LS 莱索托..... | <input checked="" type="checkbox"/> TZ 坦桑尼亚联合共和国 |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ 捷克共和国..... | <input checked="" type="checkbox"/> LT 立陶宛..... | <input checked="" type="checkbox"/> UA 乌克兰..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE 德国..... | <input checked="" type="checkbox"/> LU 卢森堡..... | <input checked="" type="checkbox"/> UG 乌干达..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK 丹麦..... | <input checked="" type="checkbox"/> LV 拉脱维亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> US 美国..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM 多米尼加 | <input checked="" type="checkbox"/> MA 摩洛哥..... | <input checked="" type="checkbox"/> UZ 乌兹别克斯坦..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ 阿尔及利亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> MD 摩尔多瓦共和国..... | <input checked="" type="checkbox"/> VC 圣文森特格林纳丁斯 |
| <input checked="" type="checkbox"/> EC 厄瓜多尔..... | <input checked="" type="checkbox"/> MG 马达加斯加..... | <input checked="" type="checkbox"/> VN 越南..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE 爱沙尼亚..... | <input checked="" type="checkbox"/> MK 前南斯拉夫马其顿共和国 | <input checked="" type="checkbox"/> YU 南斯拉夫..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES 西班牙..... | <input checked="" type="checkbox"/> MN 蒙古..... | <input checked="" type="checkbox"/> ZA 南非..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI 芬兰..... | <input checked="" type="checkbox"/> MW 马拉维..... | <input checked="" type="checkbox"/> ZM 赞比亚..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB 英国 | <input checked="" type="checkbox"/> MX 墨西哥..... | <input checked="" type="checkbox"/> ZW 津巴布韦..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD 格林纳达 | <input checked="" type="checkbox"/> MZ 莫桑比克..... | |
| | <input checked="" type="checkbox"/> NO 挪威..... | |

以下各方格用于指定本表公布之后加入PCT的国家:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

预防性指定声明: 除以上指定外, 申请人按照细则4.9(b) 还做出除在补充栏中注明的从此声明范围内排除的任何指定以外的PCT所允许的所有其它指定。申请人声明: 这些补充指定是以确认为条件, 并且在自优先权日起15个月期限届满前尚未被确认的任何指定应认为被申请人在该期限届满时撤回。(确认(包括费用)应在上述15个月内送达受理局。)

第VI栏 优先权要求

要求下列在先申请的优先权

在先申请的申请日 (日/月/年)	在先申请的申请号	在先申请是:		
		国家申请: 国家或WTO成员	地区申请: * 地区专利局	国际申请: 受理局
(1)				
(2)				
(3)				
(4)				
(5)				

☐ 其它优先权要求在补充栏中指明。

请受理局准备并向国际局送交上面指明的在先申请的证明副本(仅当提交在先申请的局是本国际申请的受理局)。

☐ 全部 ☐ 第(1)项 ☐ 第(2)项 ☐ 第(3)项 ☐ 第(4)项 ☐ 第(5)项 ☐ 其它, 见补充栏

*如果在先申请是一项ARIPO申请, 至少指明一个在先申请为其提出的保护工业产权巴黎公约成员国或者世贸组织成员(细则4.10(b)(ii))。.....

第VII栏 国际检索单位

国际检索单位(ISA)的选择(如果两个或者多个国际检索单位是主管进行国际检索的单位, 请填写所选择的单位, 可使用两个字母的代码来表示):

ISA/CN.....

请求使用在先检索的结果; 在先检索的情况(如果在先检索已由国际检索单位进行或已向国际检索单位请求):

日期(日/月/年)..... 号码..... 国家(或地区专利局).....

第VIII栏 声明

第VIII栏中(i)到(v)包括下列声明(标注下面适用的方格并且在右栏中指明每种声明的份数):

声明的份数

- ☐ VIII栏(i) 发明人身份声明 :
- ☐ VIII栏(ii) 申请人在国际申请日有权申请和被授予专利的声明 :
- ☐ VIII栏(iii) 申请人在国际申请日有权要求在先申请的优先权的声明 :
- ☐ VIII栏(iv) 发明人资格声明(仅为了指定美国的目的) :
- ☐ VIII栏(v) 不影响新颖性的公开或缺乏新颖性的例外的声明 :

第 四 清单: 申请语言

<p>本国际申请包括:</p> <p>(a) 下列数目的纸页:</p> <p>请 求 书 : 4 页 (包括声明页)</p> <p>说 明 书 : 16 页 (除序列表和/或与序列表相关的表格)</p> <p>权 利 要 求 : 4 页</p> <p>摘 要 : 1 页</p> <p>附 图 : _____ 页</p> <p>小 计 : 25 页</p> <p>序列表 : _____ 页</p> <p>与序列表相关的表格 : _____ 页</p> <p>(用纸件提交以上两种文件时的实际页数, 是否也提交计算机可读形式的序列表; 见下面(c))</p> <p>总 计 : 25 页</p> <p>(b) <input type="checkbox"/> 仅以计算机可读形式提交(行政规程801(a)(i)),</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> 序列表</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> 与序列表相关的表格</p> <p>(c) <input type="checkbox"/> 同时以计算机可读形式提交(行政规程801(a)(ii))</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> 序列表</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> 与序列表相关的表格</p> <p>含有以下文件之载体(磁盘、CD-ROM、CD-R或其它)的类型和数目:</p> <p><input type="checkbox"/> 序列表: _____</p> <p><input type="checkbox"/> 与序列表相关的表格: _____</p> <p>(附加的副本在右栏9(ii)和/或10(ii)项中指明)</p>	<p>本国际申请还附有下列文件(标注下面适用的方格, 并且在右栏指明每种文件的份数)</p> <p>份数</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> 费用计算页 : 1</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 原始单独委托书 :</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 原始总委托书 :</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 总委托书副本; 如有的话, 登记号: _____ :</p> <p>5. <input type="checkbox"/> 缺签字的解释 :</p> <p>6. <input type="checkbox"/> 在第VI栏中以项码.....注明的优先权文件 :</p> <p>7. <input type="checkbox"/> 国际申请的译文(语言): _____ :</p> <p>8. <input type="checkbox"/> 关于微生物或其它生物材料保藏的单独立说明 :</p> <p>9. <input type="checkbox"/> 计算机可读形式的序列表(指明载体的类型和数目)</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> 仅根据细则13之三, 为了国际检索的目的(不作为国际申请的一部分)提交副本 :</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> (仅当左栏的方格(b)(i)或(c)(i)被标注时)适用时, 包括根据细则13之三, 为了国际检索的目的提交附加的副本 :</p> <p>(iii) <input type="checkbox"/> 以及关于识别左栏提到的序列表副本的相关说明 :</p> <p>10. <input type="checkbox"/> 与序列表相关的计算机可读形式的表格(指明载体的类型和数目)</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> 根据行政规程802(b之四), 仅为了国际检索的目的(不作为国际申请的一部分)提交副本 :</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> (仅当左栏的方格(b)(ii)或(c)(ii)被标注时)适用时, 包括根据行政规程802(b之四), 为了国际检索的目的提交附加的副本 :</p> <p>(iii) <input type="checkbox"/> 以及关于识别左栏提到的与序列表相关的表格副本的相关说明 :</p> <p>11. <input type="checkbox"/> 其它(特别说明).....</p>
<p>建议把图号为 _____ 的附图和摘要一起公布。</p>	<p>提交国际申请的语言: _____</p>
<p>第IX栏 申请人或代理人签字或盖章</p>	
<p>在每一签字旁注明签字人姓名, 如果从请求书中看不出此人职务, 还要注明此人是以什么名义签字的。</p>	

<p>1. 据称的国际申请文件的实际收到日期:</p>	<p>由受理局填写 24. 4月 2003(24. 04. 03)</p>	<p>附图:</p> <p><input type="checkbox"/> 收到:</p> <p><input type="checkbox"/> 未收到:</p>
<p>3. 由于随后(但在期限内)收到补充国际申请的文件或附图, 更改的实际收到日期:</p>		
<p>4. 收到(在期限内)根据PCT第11.(2)条进行的改正的日期:</p>		
<p>5. 国际检索单位: ISA/ (如果有两个或多个主管单位)</p>	<p>6. <input type="checkbox"/> 检索本的送交推迟到缴纳检索费后</p>	

<p>由国际局填写</p> <p>国际局收到登记本的日期: _____</p>

用于治疗或缓解免疫疾病的新型药物组合物

发明领域

本发明涉及含有可食性有机酸或酸性盐作为活性成分、可用于治疗或缓解免疫疾病的药物组合物，可食用有机酸或酸性盐或者含有所述酸或盐的酸性水果或其制品在制备可用于改善个体免疫力的药品、食品、饮料或保健品中的用途，以及制备引起过敏的风险降低的食品的方法。

背景技术

由免疫反应机制所造成组织伤害的过敏性免疫反应(hypersensitivity)有四型：第I型为实时型(immediate type)过敏性免疫反应，系由IgE抗体为介质的过敏性免疫反应，这种过敏性所引起的疾病有过敏性鼻炎、过敏性休克(anaphylaxis)、异位性皮肤炎(atopic dermatitis)、哮喘(asthma)、巴金森氏症(Parkinsonism)、枯草热(hay fever)、食物过敏(food allergy)等；第II型为细胞毒害型(cytotoxic type)，系由IgM和IgG抗体为介质的过敏性免疫反应，这种过敏性所引起的免疫疾病，有幼儿贫血(haemolytic disease)、自体免疫性溶血性贫血(autoimmune haemolytic anaemia)、急性风湿热(acute rheumativ fever)、肾脏炎(nephropathy)、药物过敏(drug allergy)和肝炎(hepatitis)等；第III型为免疫复合体型(immune complex type)的过敏性免疫反应，这种过敏性所引起的免疫疾病，有狼疮肾炎(lupus nephritis)、Arthus 反应、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis)、血管炎(vasculitis)、和血清病(serum sickness)等；第IV型为迟缓型(delayed-type)过敏性免疫反应，系由T细胞为介质的过敏性免疫反应，这种过敏性所引起的免疫疾病有局部过敏(local allergy)，组织过敏如第I型、红斑、糖尿病(diabetes)和多发性硬皮症等。

免疫缺陷疾病可分为，先天性免疫缺陷疾病和获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome)二种，是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)为介质的疾病。前者所引起的疾病，有呼吸道感染、疱疹病毒(herpes simplex virus)、慢性肺炎、流行性感冒和皮肤发炎(skin inflammation)等疾病。大部分受HIV感染的病人在经过一段安静的病情，在此段期间HIV不断地复制，而使CD4 T细胞的数量和功能日渐减少，最后仅剩下些微的CD4 T细胞。药物只能短时地阻止HIV的复制和提升CD4 T细胞数量，但最后都会演变成获得性免疫缺陷综合征而死亡。虽然科学家努力想发展好的疫苗，但目前尚无良药。

肿瘤也是目前的难症之一，要杀死癌细胞而不影响到正常的细胞是不可能的。据研究结果知道，T细胞是肿瘤免疫的参与物，要治疗肿瘤必须先了解，为何变异蛋白不能在病患者体内诱导出毒性T细胞的机制。这个研究可能是免疫学家最大的挑战，因为这些变异蛋白非但是肿瘤的独特抗原，也是致癌的原因。虽然疫苗为基础的肿瘤抗原，是对T细胞为介质之癌免疫治疗理想的方向，所以这是很好的治疗标的。抗原专一性疫苗系由肿瘤共有的主要抗原所制备，确实是理想的T细胞媒介免疫治疗剂。可是要鉴定可充当疫苗的肿瘤共同抗原仍需费时日，尚未成功。

适应性免疫系统作用在自体抗原，以致造成组织伤害的疾病都称为自体免疫疾病；参与免疫反应的介质是自体抗原或自体反应性T细胞，组织伤害是由直接攻击含有自体抗原的细胞、免疫复合物的形成或局部发炎的结果。T细胞不但直接参与发炎和细胞破坏，而且是自体抗体持续反应时所需的因子，而B细胞则为维持抗原专一性T细胞，持续作用的重要抗原呈递细胞。要控制自体免疫疾病需要知道，如何鉴定T细胞所认识的自体抗原，和如何控制T细胞的活化。

目前对免疫紊乱(immune disorder)的疾病治疗药剂,可分为三组:第一组为皮质类固醇类(corticosteroid)的抗炎剂,如肾上腺皮质酮(prednisone)和抗组胺药(antihistamine);第二组为细胞毒性剂,如硫唑嘌呤(zathioprine)和环磷酰胺(cyclophosphamide);第三组为抑制T细胞内信号传送之霉菌或细菌衍生物,如环孢菌素A(cyclosporine A)和雷帕霉素(rapamycin)。

这些抗炎剂药剂虽然可以广泛抑制免疫系统,可是同时也产生伤害。皮质类固醇类的功能是抗发炎,不过也有许多相反的严重副作用,例如身内水份的滞留、身重增加、糖尿病、骨质流失和皮肤变薄等。细胞毒性剂是通过杀死细胞而抑制免疫,但这也造成严重的副作用,包括降低免疫功能、贫血(anemia)、伤害肠道上皮细胞、脱发和胎儿伤害或死亡等。霉菌和细菌衍生物药剂,不但毒害肾和其它器官,治疗费用也昂贵,因为这种药剂是复合的天然物,制备不易当然不便宜,而且必须长期服用。

在过敏反应时常引起伤害的分泌物之一是组胺(histamine),这是一种强有力且能引起许多种生理反应的介质。它是由组氨酸(histidine)经酶的脱二氧化碳而成,因此可以视为起源于生物的胺。它以无活性的形态存在于肥大细胞(mast cells)的异染粒(metachromatic granula)和嗜碱性白血球(basophils leukocytes)内,几乎分布在人体所有器官的组织 and 体液中。肥大细胞和嗜碱性白血球一旦经抗原的刺激,则爆发性地释放出大量的组胺和其它物质,进入四周的组织 and 体液中。释放过程中,组胺的作用是在几乎所有的器官和组织里,引发许多生理和病态生理的反应,此时马上产生血管壁的扩大,让血液流入附近的组织。这种反应的结果通常会使血管的液体耗尽,而引起通常熟知的组胺中毒或组胺休克。

控制像枯草热这样的过敏症状、关节炎和帕金森症时，通常使用抗组胺药(antihistamine)。这种药可以缓和流鼻涕、打喷嚏，也可在某种程度降低结膜炎和呼吸困难，亦能缓和瘙痒和由食物过敏引起的癍肿(发疹)。由化学的观点看，抗组胺药物包含许多种，一个人不能靠一种药物而治疗全部的病症，同样地对某人有效的药也不一定对其它人有效。此药的副作用有头晕、昏睡和注意力不能集中，服用抗组胺药的人不可以饮酒，或作须集中注意力的工作如驾驶，因此这种药的效果值得怀疑。除此之外，传统的抗组胺药，无法阻止肥大细胞和嗜碱性白血球释放组胺、无法中和体液中的组胺、无法降低血管的透过性、无法抑制发炎、无法增强细胞的免疫力，这些都是传统抗组胺药的缺点。

传统抗组胺药(antihistamine)是由胺化合物所构成，众所周知，胺是具高碱性、对人体有毒性、伤胃等会造成严重的伤害、也是难溶于水的物质，因此胺原本是不适合作为药剂。为了克服它的缺点，化学家乃利用酸包括无机酸和有机酸，来中和胺化合物，制成胺盐以降低胺的危害性和提高溶解性。常使用的无机酸有盐酸；而常用的有机酸有马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、单宁酸和琥珀酸等等。

例如，以传统抗组胺药剂之二苯羟胺系(diphenhydramine system)和氯化苯胺系(chlorpheniramine system)的例子来说明，制备的方法是将二苯羟胺和盐酸作用，生成二苯羟胺盐酸盐的化合物；或将氯化苯胺和盐酸作用，生成氯化苯胺盐酸盐的化合物；同样地其它的例子，有用马来酸、柠檬酸、单宁酸、水杨酸、苹果酸等有机酸，和胺中和作用后，生成的化合物则为：氯化苯胺马来酸盐(chlorpheniramine maleate)、二苯羟胺柠檬酸盐(diphenhydramine citrate)、二苯羟胺单宁酸盐(diphenhydramine tannate)、二苯羟胺水杨酸盐(diphenhydramine salicylate)、氯化

苯胺苹果酸盐(chlorpheniramine malate)等。在这些传统抗组胺药剂的商品中,所有的酸成份,如盐酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、单宁酸等的功能,都是单纯地作为胺的修饰剂,降低胺的危害和提高水溶性。这是广泛用于过敏性免疫疾病治疗的传统抗组胺药剂之由来。以上种种免疫疾病的治疗现状和药剂的缺点,乃促使申请人致力于研究改善,而完成本发明。

发明内容

经申请人研究的结果知道,在免疫生理机制上,要维持一个人的免疫能力,首先必须要确保吞噬细胞、T细胞和B细胞能正常运作的低pH值环境,也就是体液的酸性条件是绝对的重要,现在列举其理由如下:

1、免疫系统的补体(complement)是一种血浆蛋白质系统,它可以和病原体作用,形成标记而被吞噬细胞等摧毁。补体系统补充大量各种不同的血浆蛋白质,互相作用以调理病原体使之被摧毁,同时引发一系列的发炎反应,以协助对抗感染。补体蛋白是一种蛋白酶,它可以藉蛋白酶切割(proteolytic cleavage)使本身活化。此种蛋白酶储存在细胞中,为未活化的前体酶,只有在酸性环境下才能有活化作用(Immunol. Today, 12, 322~326(1991); Curr. Opin. Immunol.5, 83~89(1993))。

2、对于在液胞内(intravesicular)的病原体,要进行免疫作用时的生理机制,是先将病原体和第二类主要组织相容性复合物(MHC class II)结合,然后呈递给CD4 T细胞。对呈递细胞的影响是活化CD4 T细胞,去杀死内吞噬泡(endocytic vesicles)内的细菌和寄生虫,当时胞内液胞的pH值必须是在低的条件下(Curr. Opin. Immunol. 10, 93~102(1998); Adv Immunol. Curr. Opin. Immunol.75, 159~208(2000))。

3、至于胞外病原体及毒素,要进行免疫作用时的生理机制,

是先将病原体和第二类主要组织相容性复合物(MHC class II)结合,然后呈递给CD4 T细胞,对呈递细胞的影响是活化B细胞,以分泌Ig而将胞外细菌及毒素/毒素排除。当时胞内液胞的pH值,也必须是在低的条件下(J. Exp. Med..163, 903 (1968); Curr. Opin. Immunol. 4, 344~349 (1992))。

当细胞发生肿瘤性转形时,经常和第一类主要组织相容性复合物(MHC class I)分子的大量减少有关。例如,被腺病毒-12 感染的细胞,其癌基因变化时,和因抗原处理转运因子TAP-1 &-2 太少的结果,而导致MHC class I高度的减少有关连。以乳癌来说,约 60%的介静态肿瘤都缺少MHC class I。

细胞突变时,常造成第一类主要组织相容性复合物分子的减少或不表现,而导致癌细胞转移能力的增强,这种结果显示癌细胞被T细胞攻击的机会减少。因此防癌的基本要件,可能是提高补体的大量生产制造,也就是低pH值的问题(Immunol. Rev.172, 29~48 (1999); Charles A.J.,Immunobiology, 161~179(2001))。

人体在正常的状况下,都具有先天性的免疫力,但是在体力衰弱时就失去免疫力。要恢复天然防护的免疫能力,当然要强化身体,其最重要且根本的方法,是依循免疫生理的机制,确保提高补体的大量生产制造,并且营造吞噬细胞、CD4 T细胞和B细胞等能正常运作的环境,也就是体液要维持低的pH值为必要条件。因为体内之体液缺乏低的酸度条件,就无法执行免疫的生理机制,其原因已如上所述。因此申请人经研究结果,而发现了利用天然可食性的有机酸,可以提高补体的生产制造、增强吞噬细胞、CD4 T细胞和B细胞等的作用力,达成恢复免疫力的本能,而完成本发明。本发明之诞生,使长久以来人类对许多免疫疾病,无法解决的问题得以克服。

因此,本发明一方面提供了一种用于治疗或缓解免疫疾病的

药物组合物，其中含有有效量的可食用有机酸作为活性成分以及任选地药学上可接受的载体。

本发明在另一方面提供了可食用有机酸在制备可用于治疗或缓解免疫疾病的药物组合物中的用途。

在又一个方面，本发明提供了可食用有机酸或含有可食用有机酸的酸性水果或其制品在制备可用于改善个体免疫力的食品，饮料或保健品中的用途。

本发明还提供了一种制备降低过敏风险的食品的方法，包括用含有可食用有机酸的溶液处理所述食品。

本发明的其它方面虽然未列在以上所陈述的范围内，但根据以下的说明、举例、以及所附专利申请范围各项中呈示内容，一个精于此领域的人，将可以轻易地明白。

由于本发明是天然可食性的有机酸或酸性盐，所以对人体完全无害，加以是从最基本的免疫生理机制上作用，而非仅抑制某一种功能，例如抗组胺仅能阻止一种受体的作用而已，然而本发明则不是如此的作用。这是本发明和通常利用化学药物治疗的方式，最大不同的地方，也是本发明的特征。本发明药物组合物中的可食用有机酸可以和肥大细胞和嗜碱性细胞释放出来的组胺结合，同时亦能封闭受体。进一步地，本发明的药物组合物可以提高体液和细胞的酸度，从而提高补体的生产制造，增进吞噬细胞、T细胞、B细胞等的免疫能力，恢复免疫机能，并且能抗炎，降低血管的通透性。传统的药剂如抗组胺用于治病的机制，是和体内的组胺互相竞争和受体的作用，抗组胺如果不能先和受体结合，则不能发挥作用，因此患者必须全天候服用抗组胺药剂，以防有过敏原的进入引起反应，如此一来病人就必须忍受二十四小时，受药物副作用的折磨。而本发明药物组合物中不含胺成分，所以没有传统抗组胺的副作用。另外值得一提的是，许多本发明的有效药

剂，都是人体代谢的成分，药剂本身经代谢后转变成能源，直接供应细胞执行免疫作用的活力。这些药剂成分又是良好的抗氧化剂，所以可有效地消除体内的自由基，无形中也提高人体的免疫力和阻遏阻疾病的产生。以上的这些特征都传统药剂所不具有的。

本发明药物组合物的优点还在于，由于其中的有机酸属天然食物成分，所以可以大量服用。另外，它们还可以和其它食品或其它药品配合，甚至加工时处理在食物表面上。

具体实施方式

在本发明中，可以使用任何可食用的有机酸或酸性盐或者其任意组合，所述有机酸包括但不限于富马酸(fumaric acid)、琥珀酸(succinic acid)、 α -羟基酸包括：苹果酸(malic acid)、酒石酸(tartaric acid)、柠檬酸(citric acid)、乳酸(lactic acid)、 α -羟基辛酸(α -hydroxy octanoic acid)、葡萄糖内酯(gluconolactone)、乙醇酸(glycolic acid)；酸性柠檬酸盐包括柠檬酸二氢钠(sodium dihydrogen citrate)、柠檬酸氢钠(sodium hydrogen citrate)，柠檬酸二氢钾(potassium dihydrogen citrate)、柠檬酸氢钾(potassium hydrogen citrate)；酸性琥珀酸盐包括琥珀酸氢钠(sodium hydrogen succinate)和琥珀酸氢钾(potassium hydrogen succinate)；酸性酒石酸盐包括酒石酸氢钠(sodium hydrogen tartarate)和酒石酸氢钾(potassium hydrogen tartarate)；酸性苹果酸盐有苹果酸氢钠(sodium hydrogen malate)和苹果酸氢钾(potassium hydrogen malate)；酸性富马酸盐有富马酸氢钠(sodium hydrogen fumarate)和富马酸氢钾(potassium hydrogen fumarate)；及其混合物等，它们对于治疗免疫性疾病均具有良好的效果。

本发明药剂，在美国食品和药物管理局(The food and drug administration)列为GRAS (Generally recognized as safe)级，所

以无毒性问题。在针剂如直接注入病灶(如肿瘤)时,采用少剂量外,其它只关连到个人承受酸度的强弱,和个人体质问题而已,比起一般的药物有较大的范围,使用量并无特别的限制。本发明药物组合物的治疗,可分为口服和非口服二种,其一般剂量为 0.1~300 mg/kg/day。依已知之药品制备方法,可以制成各种药剂。

非口服用途,可利用注射包括皮下、肌肉、静脉、皮内、关节、肠内、肿瘤内、鼻腔(吸入和气溶胶)等,和体外用。

非口服体外用剂之制备,可依照传统的制药方法制造,其形态包括液体、膏状、气溶胶、喷雾、酒酊、皮肤吸收等。液态的溶剂包括水、酒精、其它醇等。

针剂以无菌条件下用杀菌水调制,砂糖和食盐常用为调配成等渗压溶液。溶剂除水以外还可以用乙二醇和多醇类(如甘油、丙二醇、液态聚乙烯乙二醇、和其混合物)。能利用真空干燥法制成粉末更为理想。

本发明的药物组合物作为口服剂时,其中可以包含无活性物质,包括可食性稀释剂、载体、甜味料、香料、生药、食品、其他营养品、和其混合物等,以及其它相容性的活性物质。

口服剂的型态,可以制成胶囊剂、锭剂、片剂、颗粒剂、散剂、丸剂、口锭剂、糖浆、药液、悬浊液、掺于食品等。

在本发明中,所述可食用有机酸或酸性盐也可用于制备饼干、蛋糕、糖果、口香糖、布丁、乳制品、花生制品、罐头和其它加工食品,作为其覆层或包含在其中,其中本发明有机酸或酸性盐成分量为 0.1%-10%,优选地为 0.2% - 8%,更优选地 0.3% - 5%,最优选地 0.5% - 3% (wt/wt)。

在本发明中,所述可食用有机酸还可用于制备饮料,包括果汁、清凉饮料、碳酸饮料、茶、咖啡、可乐、乳制品如发酵乳等,其含本发明的有效药剂成分量,为 0.1%-10%,最好为 0.5%-10%。

在本发明中，可食用有机酸也可用于对食品中的活性蛋白质进行变性处理，以使完全变性为止。故可食用有机酸的使用量视食品的情形而定，最好在反应的化学当量以上。

在本发明的口服药物组合物、食品或饮料中，可以包含其它常规的成分，包括：结合剂，如淀粉、明胶、阿拉伯胶、黄芪胶；润滑剂，如硬脂酸镁；甜味料，如砂糖、葡萄糖、黑糖、蜂蜜、果糖、寡糖等；香料，如薄荷、香精油、绿油、草莓精油等；其它营养品，如矿物质、维生素；生药，如棕儿茶、蒜、葱、韭、姜、冬归、甘草、黄耆、杏仁、人参、具母、白朮、法半夏、陈皮、天门冬、苏子、生地黄、紫苏、知母、白芥子、桑白皮、百合等之粉或其萃取物。

含有本发明可食用有机酸成分 0.5% 以上之酸性水果，亦可直接作为治疗药剂，如酸橘、脐橘、柠檬、梅果、葡萄柚、酸杨桃、草莓、凤梨等；由水果加工后之制品，其含可食用有机酸成分量为 0.1% 以上，最好达 0.5% 以上者，同样可以使用。

本发明的药物组合物可作为口服剂。当和其它成分一起制成食品状时，由于摄该食品量之多寡，会影响到有效成分的摄取量，可食性有机酸的含量低时则须进食大量食物。以平常之药剂量 500mg/dose 来说，一个人一次能饮食的食物极大量约为 500cc 或 500 gr. 此时如含有一次的药剂量 500mg/dose，则此食物含的药剂为 0.1%。不过通常的饮食的食物量约为 250cc 或 250 gr，此时如含有一次的药剂量 500mg/dose，则此食物含的药剂为 0.2%。而一般病人吞服药片时，常用的开水量约 100cc 或 100 gr，则此食物含的药剂为 0.5%。

基于这样的关系，在药物组合物中可食性有机酸的含量可以是 0.1~100%，优选地 0.2-70%，更优选地 0.3-50%，最优选地 0.5-50%(wt/wt)。

在本发明可用于改善个体免疫力的食品、饮料或保健品中，可食用有机酸或酸性盐的添加量可以达到 0.1-10%，优选地 0.2-8%，更优选地 0.3-5%，最优选地 0.5-3%（以食品、饮料或保健品总量计，wt/wt）。

根据本发明，可食用有机酸还可以用于加工过敏食品。

通常所谓之过敏食品，系因食品中含有蛋白质，该蛋白质有活性而使食用者引起过敏的缘故，例如牛乳、乳粉等。如果能使该活性的蛋白质变成无活性，则可以消除过敏的作用。使用本发明之成分可以使蛋白质变性，所以利用此特性，将食品所含的全部蛋白质，用本发明成份予以添加或处理，使其成为变性的蛋白质，就可防止食品的过敏作用。其中可食用有机酸或酸性盐的浓度为 0.1-100%（或在水中的最高浓度），优选地 0.2-70%，更优选地 0.3-50%，最优选地 0.5-30%。

海产物在加工时，加入适当量的本发明药剂成分，对于容易过敏的人是非常有益的，因为能起过敏的人，从来就不能吃海产。海产物加入本发明的成分，非但能提供海鲜给过敏的人食用，海鲜体内含有多量高度不饱和脂肪酸，由于盐分的存在促进，受空气的氧化而使鱼介的品质劣化，由于本发明之药剂为抗氧化剂，因此能使鱼介保持良好的品质，这是本发明另外的特征。

本发明药剂的治疗功效，依其所含的酸基数多寡而定，以柠檬酸为例其功能的强弱顺序如下：

柠檬酸 > 双氢盐 > 单酸盐

在本发明中，“个体”是指任何脊椎动物，尤其是哺乳动物，更优选是人。

由以下例子，可以明白本发明的精神，不过这些例子为用来说明本发明，而非用来限定本发明的范围。

例 1~12:[抗过敏反应]

这是用 48/80(Sigma, St. MO, USA), 为一种碱性多胺(polyamine)化合物作为抗原, 用来刺激肥大细胞等, 而游离组胺时, 利用本发明药剂和其它药剂处理时, 其抑制组胺游离的功效比较之实验。

(1)、由老鼠的体内制备浸出的细胞液。

在已杀死且放血的老鼠体内, 注入 10 ml 含 0.1% 牛血清蛋白的洛克液 (Locke's solution), 经轻轻按摩鼠体后取出体液, 并用 5 ml 的洛克液洗涤, 二液合并, 以 600 rpm 离心机处理 5 分钟, 沉淀物用 5 ml 的洛克液洗涤再分离, 收集的全部液体中, 再加入 3 ml 冷洛克液, 这些液体作为老鼠的体内制备浸出的细胞液。(Locke's solution 的组成为: NaCl 9.1%, KCl 0.2%, CaCl_2 0.15%, glucose 1.0%, 其它为蒸馏水)。

(2)、用 48/80 化合物作为抗原时, 本发明药剂抑制组胺游离的功效。

表一中所列各种药剂, 分别先用含 NaHCO_3 1% 的生理食盐水溶解, 然后用洛克液稀释成 100(mg/ml) 的浓度。各种溶液各取 1.0 ml 分别加入 0.3 ml 老鼠的浸出细胞液和 0.5 ml 的洛克液后, 在 37°C 培养 5 分钟, 然后加入 0.2 ml 48/80 化合物的洛克液(1 ng/100 ml), 再在 37°C 培养 10 分钟, 随即冷却终止反应, 并经 2,500 rpm 离心分离 10 分钟, 得到 1.7 ml 的上清液和 0.3 ml 的沉淀物。

上清液部分加入水 0.1ml 和 100% 三氯乙酸 0.2 ml。沉淀物部分加入洛克液 1.5 ml 和 100% 三氯乙酸 0.2 ml, 在室温放置 30 分钟后以 3,000 rpm 分离 15 分钟。上清液部分和沉淀物洗涤之上清液, 各取 0.35 ml, 分别各加入水 1.65 ml、1N NaOH 0.4 ml, 再加入 0.5% 邻苯二醛(OPT)的甲醇溶液 0.1 ml 后, 使在室温反应 4 分钟。接着加入 2M 柠檬酸 0.2 ml 中止反应, 最后用荧光光度计测定各试样的荧光度。这样测定的数值, 可以计算出各药剂的组胺

之抑制效率。

对照组(control group)试验是用洛克液替代药剂,而空白组(blank group)的资料,是用洛克液替代药剂成分和 48/80 化合物的液体之外,其它之操作都一样所得到的结果。

组胺游离率(%)以(A)表示,其值等于:在上清液部分所含的组胺量(Hs),和沉淀物部分洗涤液所含的组胺量(Hr),两者之总量作为分母,而上清液部分的组胺量(Hs)作为分子,乘以 100%。

即:

$$\text{组胺游离率(A) (\%)} = \frac{[Hs]}{[Hs] + [Hr]} \times 100\%$$

则抑制率(%)等于:

$$100 - \frac{[(\text{药剂的A值} - \text{空白组的A值}) / (\text{对照组的A值} - \text{空白组的A值})] \times 100\%}{100\%}$$

计算结果列如下表所示:

表一、药剂的抑制效果

实验例号	实验药剂 100(mg/ml)	组胺游离率 (%)	抑制率(%)
对照组	对照组(Control group)	90.5	-
空白组	空白组(Blank group)	9.0	-
(1)	甘草酸钠	65.5	30.9
(2)	二苯羟胺盐酸盐	64.7	32.1
(3)	二苯羟胺柠檬酸盐	60.2	37.5
(4)	琥珀酸	8.9	100
(5)	柠檬酸	8.7	100
(6)	乳酸	8.9	100
(7)	苹果酸	9.0	100
(8)	酒石酸	8.9	100
(9)	富马酸	8.9	100
(10)	甲羟基乙酸	9.0	100
(11)	甲羟基辛酸	9.0	100
(12)	葡萄糖内酯	8.9	100

表一中的甘草酸钠(Trisodium glycyrrhizinate)、二苯羟胺柠檬酸盐(diphenhydramine citrate)、二苯羟胺盐酸盐(diphenhydramine HCl)三项是传统市售之抗组胺。由结果可以明白地看出, 对照组胺的游离抑制率都很低, 相反地本发明的药剂则有完全的抑制功效。尤其须注意柠檬酸和二苯羟胺柠檬酸盐的功效比较, 后者是传统的抗组胺药剂, 而前者是本发明药剂。

例 13~23: [抗迟缓型过敏免疫反应效果比较实验]

重量 20~30 公克的实验用老鼠, 用一氧二氮杂苯(oxazolone)酒精溶液(0.5w/v %) 0.1 ml, 涂于除毛的腹部。经五日后, 用一氧二氮杂苯的丙酮溶液(0.5w/v %)溶解各项药剂。用微吸管取各 10 μ l 的药剂液, 涂在老鼠的右耳的两面。二十四小时后将老鼠处死, 取左右两耳相对应位置的部分, 各切取直径 5.5 mm 的圆面积(右耳有涂药剂的部分和没涂药剂左耳的部分), 再予以称重量。以左耳的重量为基准算出其肿大率, 计算如下式:

抗肿的抑制率(%) = {[右耳有涂药剂的重量] - [没涂药剂左耳的重量]} / [没涂药剂左耳的重量]

对照组和药剂组的抗肿的抑制率如表二所示。

表二 抗肿的抑制效果

实验例号	测试的药剂	涂在耳部的剂 量 (mg/ear)	老鼠数	抑制率 (%)
(13)	二苯羟胺盐酸盐	1	6	20
(14)	二苯羟胺柠檬酸盐	1	6	25
(15)	琥珀酸	1	7	96
(16)	柠檬酸	1	7	100
(17)	乳酸	1	6	97
(18)	苹果酸	1	7	96
(19)	酒石酸	1	7	97
(20)	富马酸	1	6	98
(21)	甲羟基乙酸	1	6	98
(22)	甲羟基辛酸	1	6	94
(23)	葡萄糖内酯	1	7	97

由表二可以清楚地明白,传统药剂的抗炎效率非常不理想,相反地本发明的效果则很佳。

例 24: [吃海鲜的实验]

一位四十五岁男人,他对虾很敏感,已经四十多年不敢吃海鲜。在吃以前服用二粒本发明胶囊药剂(每粒 500 mg,含 30 wt%蒜和, 70 wt/%柠檬酸),结果吃了许多数十年不敢吃的虾,一切平安无事,并无任何免疫疾病的症状发生。

例 25: [吃海鲜服传统药剂的比较实验]

同上例的人,服用二粒传统强力的抗过敏药剂(每粒内含甘草酸钠 108 mg、chlorpheniramine maleate 5 mg),然后吃蟹料理。不久之后开始不适服、全身难受,最后送到病院就医。

例 26: [流行感冒的治疗]

一个年龄六十六岁男人，一月十二日自纽约搭乘波音 747 飞机，坐在空气最差的最后一排，穿单薄衬衫，在深夜抵达台北时已得流行感冒、咳嗽严重。回家后每三小时服用三粒本发明之药剂(每粒含苹果酸 370 mg, 蒜粉 100 mg, 姜粉 30 mg)，结果三十六小时后就有明显的改善，经过三天就康复。起初虽然严重的咳嗽，但喉咙并不肿疼或发炎，而痰为白色且流动性良好，始终未有黄痰产生。三天之中每天驾车三百公里，并未完全休息。服用期间大便顺畅。

流行感冒是由过滤性病毒感染所引起的，它属于免疫缺乏症的一种。目前医学无治疗的药，通常要经过一四八小时后，身体才能有抗体产生。但是利用本发明药剂，从基本的免疫生理机制上着手，短时间内(36 小时)就能产生抗体，可以轻易地治疗，这是非常简单的功效。

例 27: [海产加工]

小虾清洗后，在含食盐 1.8%、柠檬酸 1.8%和水 96.4%的溶液中经煮沸 25 分钟。经煮过的虾铺在草席上，日晒风干后，包装为商品。这种经本发明药剂处理的海鲜，不但容易长期保存新鲜，而且供过敏的人食用，不会产生免疫上的问题。

例 28: [酒精溶液]

本发明的酒精溶液之制备例，将 10 公克柠檬酸溶于 90 公克的 70 v/v 的酒中，成为酒精溶液(Tincture)。这个药剂和同样组成的碘酒比较，作为外伤的涂药，结果在效果上，本发明的制剂较容易吸收、效果较佳，而且没颜色污染衣服。

权 利 要 求

1. 一种用于治疗或缓解免疫疾病的药物组合物，其中含有有效量的可食用有机酸或酸性盐作为活性成分以及任选地药学上可接受的载体。
2. 权利要求1的药物组合物，其中所述可食性有机酸或酸性盐选自富马酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、 α -羧基辛酸、葡萄糖内酯、乙醇酸、柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢钠、柠檬酸二氢钾、柠檬酸氢钾、琥珀酸氢钠、琥珀酸氢钾、酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、苹果酸氢钠、苹果酸氢钾、马来酸氢钠、马来酸氢钾、富马酸氢钠、富马酸氢钾或者其任意组合。
3. 权利要求1的药物组合物，其中所述免疫疾病为过敏、免疫缺陷、自体免疫和肿瘤等。
4. 权利要求1的药物组合物，其中所述可食性有机酸或酸性盐的含量为0.1~100%，优选地0.2~70%，更优选地0.3~50%，最优选地0.5~30%(wt/wt)。
5. 权利要求1的药物组合物，其为口服剂、非口服剂或外用制剂。
6. 权利要求1的药物组合物，其为口服剂的型态，选自胶囊剂、锭剂、片剂、颗粒剂、散剂、丸剂、口锭剂、糖浆剂、药液、悬浊液、掺于食品等中的一种。
7. 权利要求1的药物组合物，其为口服剂，掺于饼干、蛋糕、糖果、口香糖、罐头、乳制品、花生制品、布丁等食品中。
8. 权利要求1的药物组合物，其口服剂为选自果汁、清凉饮料、碳酸饮料、茶、咖啡、乳制品、可乐等饮料。
9. 权利要求1的药物组合物，其口服剂为发酵乳制品。
10. 权利要求1的药物组合物，其中所述可食用有机酸或酸性

盐为酸性水果的形式，所述水果中含有本发明可食用有机酸或酸性盐成分量达 0.5% 以上(wt/wt)，选自酸橘、脐橘、柠檬、梅果、葡萄柚、酸杨桃、草莓、凤梨等。

11. 权利要求 1 的药物组合物，其中所述可食用有机酸或酸性盐为酸性水果加工制品的形式，所述制品中含有本发明可食用有机酸或酸性盐成分量达 0.1% 以上，最好达 0.5% 以上(wt/wt)，选自酸橘、脐橘、柠檬、梅果、葡萄柚、酸杨桃、草莓、凤梨等。

12. 权利要求 1 的药物组合物，其为口服剂，并且含有选自下述的物质：结合剂如淀粉、明胶、阿拉伯胶、黄耆胶；润滑剂，如硬脂酸镁；甜味料，如砂糖、葡萄糖、黑糖、蜂蜜、果糖、寡糖等；香料，如薄荷、香精油、绿油、草莓精油；生药，选自棕儿茶、蒜、葱、韭、姜、冬归、甘草、黄耆、杏仁、人参、具母、白术、法半夏、陈皮、天门冬、苏子、生地黄、紫苏、知母、白芥子、桑白皮、百合等之粉或其萃取物；其它营养品，如矿物质、维生素、乳制品、花生制品；及其混合物。

13. 权利要求 1 的药物组合物，其为针剂，适于皮下、肌肉、静脉、皮内、关节、肠内、肿瘤内给药。

14. 权利要求 1 的药物组合物，其为吸入剂。

15. 权利要求 1 的药物组合物，其为非口服体外用剂，例如液状、膏状、气溶胶、喷雾等；液态的溶剂包括水、酒精、其它醇等。

16. 权利要求 1 的药物组合物，其为酏酒，作为一般外伤之药剂。

17. 权利要求 1 的药物组合物，其作为流行感冒之药剂。

18. 权利要求 1 的药物组合物，其中还含有其它活性成分。

19. 可食用有机酸或酸性盐在制备可用于治疗或缓解免疫疾病的药物组合物中的用途。

20. 权利要求 19 的用途, 其中所述有机酸或酸性盐选自富马酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、 α -羟基辛酸、葡萄糖内酯、乙醇酸、柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢钠、柠檬酸二氢钾、柠檬酸氢钾、琥珀酸氢钠、琥珀酸氢钾、酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、苹果酸氢钠、苹果酸氢钾、马来酸氢钠、马来酸氢钾、富马酸氢钠、富马酸氢钾或者其任何意组合。

21. 权利要求 19 的用途, 其中所述有机酸是酸性水果如酸橘、脐橘、柠檬、梅果、葡萄柚、酸杨桃、草莓、凤梨等, 或酸性水果制品。

22. 可食用有机酸或酸性盐或者含有所述酸或盐的酸性水果或其制品在制备可用于改善个体免疫力的食品、饮料或保健品中的用途。

23. 权利要求 22 的用途, 其中所述有机酸或酸性盐选自富马酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、 α -羟基辛酸、葡萄糖内酯、乙醇酸、柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢钠、柠檬酸二氢钾、柠檬酸氢钾、琥珀酸氢钠、琥珀酸氢钾、酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、苹果酸氢钠、苹果酸氢钾、马来酸氢钠、马来酸氢钾、富马酸氢钠、富马酸氢钾或者其任何意组合。

24. 权利要求 22 的用途, 其中所述酸性水果是酸橘、脐橘、柠檬、梅果、葡萄柚、酸杨桃、草莓、凤梨等。

25. 权利要求 22 的用途, 其中所述食品是饼干、蛋糕、糖果、口香糖、罐头、乳制品、花生制品、布丁等。

26. 权利要求 22 的用途, 其中所述饮料是果汁、清凉饮料、碳酸饮料、茶、咖啡、乳制品、可乐等, 或发酵乳制品。

27. 一种制备蛋白质变性之食物的方法, 包括用含有可食用有机酸或酸性盐的溶液处理所述食品。

28. 权利要求 27 的方法, 其中所述蛋白质变性之食物是牛乳

或乳粉。

29. 一种制备降低过敏风险的食品的方法, 包括用含有可食用有机酸或酸性盐的溶液处理所述食品。

30. 权利要求 29 的方法, 其中所述食品是选自鱼、虾、蟹、牛乳或乳粉。

31. 权利要求 29 的方法, 其中所述有机酸或酸性盐选自富马酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、 α -羟基辛酸、葡萄糖内酯、乙醇酸、柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢钠、柠檬酸二氢钾、柠檬酸氢钾、琥珀酸氢钠、琥珀酸氢钾、酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、苹果酸氢钠、苹果酸氢钾、马来酸氢钠、马来酸氢钾、富马酸氢钠、富马酸氢钾或者其任意组合。

32. 权利要求 29 的方法, 其中所述有机酸或酸性盐浓度为 0.1~100% (或者高达其在水中的最大浓度), 优选地 0.2~70%, 更优选地 0.3~50%, 最优选地 0.5~30%。

33. 利用权利要求 27-32 任一项的方法制备的产品。

34. 一种可改善个体免疫力的食品、饮料或保健品, 其中添加了可食用有机酸或酸性盐。

35. 权利要求 34 的食品、饮料或保健品, 其中所述有机酸或酸性盐选自富马酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、 α -羟基辛酸、葡萄糖内酯、乙醇酸、柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢钠、柠檬酸二氢钾、柠檬酸氢钾、琥珀酸氢钠、琥珀酸氢钾、酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、苹果酸氢钠、苹果酸氢钾、马来酸氢钠、马来酸氢钾、富马酸氢钠、富马酸氢钾或者其任意组合。

36. 权利要求 34 的食品, 饮料或保健品, 其中所述有机酸或酸性盐的含量为 0.1~10wt%, 优选地 0.2~8%, 更优选地 0.3~5wt%, 最优选地 0.5~3wt%。

本发明涉及含有可食性有机酸或酸性盐作为活性成分，可用于治疗或缓解免疫疾病的药物组合物，可食用有机酸或酸性盐或者含有所述酸性盐的酸性水果或其制品在制备可用于改善个体免疫力的食品，饮料或保健品中的用途，以及制备引起过敏的风险降低的食品的方法。